

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(2)

(11) Publication number : 62-019512
(43) Date of publication of application : 28.01.1987

(51) Int. Cl. A61K 7/06

(21) Application number : 60-156038 (71) Applicant : SHISEIDO CO LTD
(22) Date of filing : 17.07.1985 (72) Inventor : TSUJI YOSHIHARU
NAKAMURA KO
NAKAJIMA KEISUKE

(54) HAIR TONIC**(57) Abstract:**

PURPOSE: To obtain a hair tonic containing a cyclosporin as an active component of the hair tonic in combination with vitamin E or its organic acid ester, and having remarkably improved hair tonic effect of the above active component.

CONSTITUTION: The objective hair tonic is produced by compounding (a) a cyclosporin compound known as immunosuppressive agent, preferably cyclosporin AWD or G, etc., especially cyclosporin A and (b) vitamin E such as α -W η -tocopherol, etc., or its ester with an organic acid (e.g. acetic acid, succinic acid, nicotinic acid, vitamin A acid, etc.). The amount of the component (a) is 0.001W10wt%, especially 0.01W5wt%, and that of the component (b) is 0.01W10wt%, especially 0.05W5wt%. The weight ratio of (a):(b) is 1:(1W10,000), especially 1:(1W1,000). An excellent hair tonic effect can be attained by the strong hair tonic effect of the component (a) and the action of the component (b) to promote the above hair tonic effect.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998, 2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-19512

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)1月28日

A 61 K 7/06

7417-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 養毛剤

⑯ 特 願 昭60-156038

⑰ 出 願 昭60(1985)7月17日

⑱ 発 明 者 辻 善 春 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑲ 発 明 者 中 村 澁 東京都中央区銀座7丁目五番五号 株式会社資生堂内
 ⑳ 発 明 者 中 嶋 啓 介 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ㉑ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 ㉒ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

養毛剤

2. 特許請求の範囲

1. サイクロsporin類とビタミンEまたはその有機酸エステルとを有効成分とする養毛剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規な養毛剤に関する。さらに詳しくは、サイクロsporin類とビタミンEまたはその有機酸エステルとを有効成分とする養毛剤に関する。

(従来の技術)

従来、禿や脱毛の原因としては、毛根、皮脂腺等の器官における男性ホルモンの活性化、毛包への血流量の低下、皮脂腺の分泌過剰、過酸化物の生成、細菌の繁殖等による頭皮の異常、遺伝的素因、ストレス等による神経症、病疾による二次的なもの、老化、等が考えられている。

このため、従来の養毛剤には、前記の原因を取り除いたり、または軽減する作用をもつ化合物が一般に配合されている。例えば、男性ホルモンの活性化を阻害する作用をもつ化合物、または毛包への血流量を増加させる作用をもつ化合物等が配合されている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、脱毛や発毛の機構は非常に複雑であり、単に男性ホルモンの活性化を阻害したり、毛包の血流量を増加させるだけでは、禿や脱毛を十分に防止することはできない。

本発明者は、上記の事情に鑑み、脱毛に対して有効な作用をもつ物質を探索し、優れた養毛作用をもつ物質を探索した結果、免疫抑制剤として知られていたサイクロsporin類が、意外にも強力な養毛作用をもつことを見出した。この発見に基づき養毛剤については、本日別途出願の特許願(「養毛剤」)に記載した。本発明者は、上記サイクロsporin類について更に研究したところ、これ

特開昭62-19512(2)

と特定の物質を組合わせて配合することにより、サイクロスポリン類単独の養毛効果が著しく増大することを見出した。本発明の目的は、その組合わせを提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

すなわち、本発明はサイクロスポリン類とビタミンEまたはその有機酸エステルとを有効成分とする養毛剤を要旨とするものである。以下本発明について更に詳しく説明する。

本発明で使用するサイクロスポリン類は公知の物質であり、免疫抑制作用および抗炎症作用等の薬理作用をもつことは従来から知られている。しかしながら、外用にする用途は知られておらず、養毛作用をもつことは勿論知られていない。

本明細書において「サイクロスポリン類」とは、一群の環状ポリ-N-メチル化ウンデカペプチド類を包括的に指称し、例えばサイクロスポリンA、サイクロスポリンB、サイクロスポリンC、サイクロスポリンD、サイクロスポリンG等、更には

それらに対応するジヒドロサイクロスポリン類、イソサイクロスポリン類、(D)-セリン-サイクロスポリン類、(D)-セリン-ジヒドロサイクロスポリン類、アシルグリシル-サイクロスポリン類等を挙げる事ができる。これらは常温で白色の粉末であり、有機溶剤例えばエタノール、メタノール、アセトン、エーテル、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルム等に可溶であるが、水にはほとんど不溶である。

前記のサイクロスポリン類の中では、サイクロスポリンA、サイクロスポリンB、サイクロスポリンC、サイクロスポリンD、サイクロスポリンG等が好ましく、特にサイクロスポリンAが好ましい。

サイクロスポリン類は、通常、サイクロスポリン類生産菌をもつ公知の菌株の培養液から得ることができる。

前記のサイクロスポリン類生産菌をもつ菌株としては、例えばトリボクラジウム(*Tolypocladium*)属、シリンドロカルボン(*Cylindrocarpum*)属、フ

ザリウム(*Fusarium*)属等を挙げる事ができる。前記のトリボクラジウム属の菌株としては、例えばトリボクラジウム・インフラタム・ガムス(*T. inflatum Gams*)等の菌株を好適に使用することができ、シリンドロカルボン属の菌株としては、例えばシリンドロカルバム・ルシダム(*S. lucidum*)等の菌株を、そしてフザリウム属の菌株としては、例えばフザリウム・ソラニ(*F. solani*)等の菌株を好適に使用することができる。目的とするサイクロスポリン類は、前記のサイクロスポリン類生産菌をもつ菌株の培養液から有機溶剤例えば酢酸エチルまたはクロロホルム等による抽出を行い、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー等により精製することによって得ることができる。また、本発明においては、特開昭50-89598号、特開昭52-59180号、特開昭53-139789号、特開昭55-55150号、特開昭56-128725号、特開昭57-62210号、特開昭57-63093号、特開昭57-130903号、特開昭57-140753号の各公報等に記載された方法によって得られたサイクロスポリン類も使用することがで

きる。

本発明で使用するビタミンEは、公知の物質である。例えば、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 ϵ -トコフェロール、 ζ -トコフェロール、 η -トコフェロール等を挙げる事ができる。これらは常温下で粘潤な非晶質の油性物質であり、油類、アセトン、アルコール、クロロホルムまたはエーテル等に易溶であるが、水には難溶である。前記のビタミンEは、有機酸エステルの形で使用することができる。その有機酸エステルの有機酸としては、例えば酢酸、コハク酸、ニコチン酸、ビタミンA酸等を挙げる事ができる。

本明細書において「養毛効果」または「養毛作用」とは、脱毛予防、毛生および脱毛の促進、ならびに育毛を意味する。

製剤化

次に、サイクロスポリン類およびビタミンEまたはその有機酸エステルを養毛料として適用する

特開昭62-19512(3)

ための製剤化について述べる。

本発明の養毛剤は、サイクロスポリン類とビタミンEまたはその有機酸エステルと共に、製薬上許容することのできる添加剤および他の薬剤を加えた混合物の形で使用する。

前記の添加剤としては、例えば、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、フェノール、ベンザルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニリド、およびピチオノール等の抗菌剤、グリチルリチン酸およびそのアンモニウム塩等の誘導体、アラントイン、メントール等の消炎清涼剤、サリチル酸、亜鉛およびその化合物、乳酸およびそのアルキルエステル等の薬剤、オリーブ油、マカデミアナッツ油、スクワラン等の動植物油、炭酸パラフィンに代置される炭化水素油、イソプロピルミリスタート、セチルイソオクタノエート、2-エチルヘキシルバルミテート等のエステル油、ミツロウ、カルナバロウ等のワックス類、高級脂肪酸、高級アルコールなどの油分、水、乳酸およびそのエチル

エステル等の誘導体、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール等の多価アルコール、エタノール等の低級アルコール、ムコ多糖類、ピロリドンカルボン酸塩等の保湿剤、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、アラビアガム、ポリビニルアルコール等の増粘剤、界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素等を挙げることができる、これらを1種または2種以上混合して使用する。

本発明の養毛剤の剤型は、外用できるものであれば任意の形態であることができる。例えば、ローション、リニメント、乳液等の外用液剤、クリーム、軟膏、パスタ、ゼリー、スプレー等の外用半固型剤等を挙げることができる。

本発明の養毛剤には有効成分であるサイクロスポリン類を0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%の範囲で含有させ、ビタミンEまたはその有機酸エステルを0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%の範囲で含有させる。サイクロスポリン類とビタミンEまたはその有機酸エス

テルとの重量比は1:1～1:10,000、好ましくは1:1～1:1,000の範囲である。

投与形態

本発明の養毛剤は、皮膚に直接に塗布または散布する経皮投与による投与方法をとる。

本発明の養毛剤の投与量は、年齢、個人差、病状等によって変化するもので明確には規定できないが、一般に人を対象とする場合、サイクロスポリン類の経皮投与量は体重1kgおよび1日当たり、0.0001～10mg好ましくは0.001～1mgであり、そしてビタミンEまたはその有機酸エステルの経皮投与量は、体重1kgおよび1日当たり0.001～10mg好ましくは0.01～5mgである。前記の量を1日に1回または2回～4回に分けて投与することができる。

(実施例)

以下、実施例によって本発明による養毛剤の製剤化方法および養毛効果を具体的に説明する。実施例中の%は重量%を表す。

例 1

以下の組成からなるローションを調整した。

95%エタノール	80.0
サイクロスポリンA	0.001
α-トコフェロール酢酸エステル	0.01
ヒノキチオール	0.01
硬化ヒマシ油のエチレンオキシド (40モル)付加物	0.5
精製水	19.0
香料および色素	適量

95%エタノールに、サイクロスポリンA、α-トコフェロール酢酸エステル、ヒノキチオール、硬化ヒマシ油のエチレンオキシド(40モル)付加物、香料および色素を加えて、攪拌溶解し、ついで精製水を加えて透明液状のローションを得た。

このローションは、1日1回～4回皮膚に塗布することができる。

例 2

以下の組成のA相とB相とから、乳液を調製した。

特開昭62-19512(4)

(A相)	
鯨口ウ	0.5
セタノール	2.0
ワセリン	5.0
スクワラン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	
モノステアレート	2.0
ソルビタンモノオレエート	1.0
ジヒドロサイクロスポリンB	0.5
α-トコフェロールビタミンA酸	
エステル	1.0
(B相)	
グリセリン	10.0
精製水	68.0
香料、色素および防腐剤	適量

A相およびB相をそれぞれ加熱して溶解し、80℃に保つ。両相を混合乳化し、攪拌しながら常温まで冷却して乳液を得た。
この乳液は、1日1回〜4回、皮膚に塗布することができる。

加熱溶解して70℃に保つ。A相中にB相を加えて攪拌し、得られたエマルジョンを冷却してクリームを得た。

このクリームは、1日1回〜4回、皮膚に塗布することができる。

養毛効果試験例

本発明の養毛剤の養毛作用を調べるために、トリコグラム試験および抜毛転換率試験を実施した。両試験において、男性被験者70名ずつを、それぞれ10名ずつの7つの群に分け、各群の被験者ごとに異なる7種の試験液を与えて比較した。

7種の試験液の組成を以下表1に示す。

以下表1

例 3

以下の組成のA相とB相とから、クリームを調製した。

(A相)	
流動パラフィン	5.0
セトステアリアルアルコール	5.5
ワセリン	5.5
グリセリンモノステアレート	3.0
ポリオキシエチレン(20モル)	
2-オクチルドデシルエーテル	3.0
α-トコフェロール	10.0
プロピルパラベン	0.3

(B相)	
イソサイクロスポリンC	10.0
グリセリン	7.0
ジプロピレングリコール	20.0
ポリエチレングリコール 4000	5.0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0.005
精製水	25.695

A相を加熱溶解して70℃に保つ。別にB相を

表 1

被験者の群	試験液の組成
1	サイクロスポリンA/1%含有の70%エタノール溶液
2	α-トコフェロールアセテート1%含有の70%エタノール溶液
3	サイクロスポリン1%およびα-トコフェロールアセテート1%含有の70%エタノール溶液
4	サイクロスポリンD1%含有の70%エタノール溶液
5	ジヒドロサイクロスポリンC1%およびα-トコフェロールアセテート1%含有の70%エタノール溶液
6	イソサイクロスポリンB1%およびα-トコフェロールアセテート1%含有の70%エタノール溶液
7 (対照)	70%エタノール溶液

前記の各エタノール溶液は、1日2mlを2回に分けて被験者の頭皮に塗布した。

(1) トリコグラム試験

前記の各エタノール溶液の使用前および使用後の抜去毛髪の毛根を顕微鏡下で観察し、毛根の形

特開昭62-19512(5)

腺から休止期毛根数を計数し、その割合の増減によって各エタノール溶液の養毛効果を比較した。休止期毛根とは成長の止まった毛の毛根である。脱毛を訴える人は、この休止期毛根の数が正常の人のものよりも多いので、この休止期毛根の減少から養毛効果を評価した。各エタノール溶液の頭皮への塗布を3ヵ月間継続し、塗布直前および3ヵ月間塗布終了直後に各々抜去した毛髪を、被検者1名につき60本ずつ調べた。結果を表2に示す。

以下余白

表2 トリコグラム試験結果

群	有効成分	休止期毛根の割合	被検者の割合	養毛効果の評定
1	サイクロスポリンA	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	60% 20% 20%	顕著な効果
2	α-トコフェロール	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	20% 60% 20%	弱い効果
3	サイクロスポリンA α-トコフェロール	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	80% 10% 10%	特に顕著な効果
4	サイクロスポリンD	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	50% 30% 20%	顕著な効果
5	0.5%サイクロスポリンC β-トコフェロール	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	70% 20% 10%	特に顕著な効果
6	1%サイクロスポリンC α-トコフェロール	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	60% 30% 10%	特に顕著な効果
7	対照	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	0% 80% 20%	効果なし

(2) 終毛転換率試験

男性型脱毛症の被検者70名の各々の頭部うぶ毛部位3ヵ所において、前記の各エタノール溶液の塗布前後における、うぶ毛から終毛への転換率を比較した。終毛とはうぶ毛以外の毛、すなわち長さ1.4mm以上の毛をいい、うぶ毛から終毛への転換は養毛効果を意味する。

各エタノール溶液の塗布直前および4ヵ月間塗布終了直後に、前記の頭部うぶ毛部位を顕微鏡撮影して転換率を測定した。終毛への転換率は3ヵ所の平均をパーセントで示した。結果を表3に示す。

以下余白

表3 終毛転換率試験結果

群	有効成分	平均終毛転換率	養毛効果の評定
1	サイクロスポリンA	21.1%	顕著な効果
2	α-トコフェロール	4.0%	弱い効果
3	サイクロスポリンA α-トコフェロール	30.5%	特に顕著な効果
4	サイクロスポリンD	18.4%	顕著な効果
5	0.5%サイクロスポリンC β-トコフェロール	25.0%	特に顕著な効果
6	1%サイクロスポリンC α-トコフェロール	23.5%	特に顕著な効果
7	対照	1.5%	効果なし

上記結果から明らかなように、サイクロスポリン類の養毛剤としての効果は著しく、更にビタミンEまたはその有機酸エステルと併用することに

特開昭62-19512(6)

よりその効果は著しく増強された。このように本
発明に係る発毛剤は優れた発毛効果をもっている。

特許出願人

株式会社 資生堂

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗

弁理士 西 館 和 之

弁理士 森 田 憲 一

弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也